

15. LANGER C, LEIGHTON J, COMIS R et al. Paclitaxel and Carboplatinum in combination in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13 (8): 1860.
16. LOPEZ PG, STEWART DJ et al. Chemotherapy in Stage IV (Metastatic) Non Small Cell Lung Cancer. *Cancer Prevention & Control* 1997; 1 (1): 18-27.
17. NAM H DANG, ROY S HERBST. Chemotherapy of Advanced Non Small Cell Lung Cancer. *Lung Biology in Health and Disease* 2000; Volume 140: 235-271.
18. PAUL A, BUNN JR, KAREN KELLY et al. New Combinations in the treatment of Lung Cancer. *Chest* 2000; 117: 138S-138S.
19. QUEIROGA H. Estudo dos factores de prognóstico nos estadios avançados do Cancro do Pulmão, Porto, 1993.
20. SCHILLER JOAN H. Chemotherapy for Advanced Non Small Cell Lung Cancer: Lung Cancer, second edition 2000; part VII: 888.
21. SHEPHERD F, RAMLAU R, MATTSON K et al. Randomized study of Taxotere versus best supportive care in non-small cell lung cancer. Patients previously treated with platinum-based chemotherapy. abstract *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 463a.
22. WILLEM W, TEN BOKKER HUININK et al. Single-agent gemcitabine: an active and better tolerated alternative to standard cisplatin-based chemotherapy in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1999; 26: 85-89.
23. YUKIO SAITOH, TAKEHIKO FUJISAWA et al. Prognostic factors in surgical treatment of solitary brain metastasis after resection of non small cell lung cancer: *Lung Cancer* 1999; 24: 99-106.
24. V PINTO ESPANHOL. Prognóstico do Cancro do Pulmão. Da Clínica à Biologia 1998; pág. 139-140, Porto.

Novas drogas no tratamento do carcinoma do pulmão não pequenas células

MAURO ZAMBONI*

RESUMO

A quimioterapia, tem hoje, um papel significativo no tratamento do carcinoma do pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado e no estágio IV. Os novos agentes quimioterápicos – a vinorelbina, as taxanas, a gemcitabina e o irinotecan – e as suas associações com a cisplatina tem demonstrado melhores índices de resposta e de sobrevida que os esquemas até então utilizados. O aumento da sobrevida é o principal motivo que justifica plenamente a utilização

dessas novas drogas e desses novos esquemas no tratamento do CNPCP. Entre elas, o docetaxel é a mais promissora como ficou demonstrado em estudos comparativos com tratamento de suporte nos quais evidenciou-se um índice de resposta de 7,6%, uma sobrevida mediana maior (31 x 21 semanas) e uma melhor qualidade de vida. Outros estudos obtiveram índice de resposta de 20% e sobrevida em 1 ano de 40% usando o docetaxel. Por sua vez, estudo utilizando a gemcitabina mostrou um índice de resposta de 19%, sobrevida mediana de 34 semanas e sobrevida em 1 ano de 45%. Os estudos utilizando o paclitaxel, bem como a vinorelbina e o irinotecan, mostraram resultados não tão eficazes como os conseguidos com o docetaxel e com a gemcitabina e portanto estas drogas necessitam de maiores investigações. Portanto necessitamos de mais estudos randomizados com um

* Pneumologista do Serviço de Tórax do Hospital do Câncer- INCA/MS - Rio de Janeiro - Brasil
 Director de Assuntos Científicos da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
 Vice Director do Departamento de Endoscopia Respiratória da "Asociación Latino Americana del Torax" (ALAT)

maior número de pacientes utilizando essas drogas e uma análise mais detalhada do custo-benefício no intuito de tornar mais claro o real papel da quimioterapia com essas drogas no tratamento do CPNPC.

Descritores: Carcinoma de pulmão não pequenas células; Quimioterapia.

ABSTRACT

Chemotherapy has become the standard treatment for advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The new drugs – vinorelbine, taxanes, gemcitabine, and irinotecan – and their association with cisplatin have shown better response rates and survival in comparison with the standard regimens. This increase of survival is the main motive of the possible consideration in using that drugs in NSCLC patients. Among those, the most promising drug may be docetaxel that, in randomized trial comprising a best supportive care arm (BSC), documented a response rate of 7,6%, a longer median survival (31 weeks x 21 of BSC), and a statistically better quality of life. Other studies obtained a response rate of 20 % and 1-year survival of 40 % using docetaxel. Gemcitabine has shown interesting results in this setting, with a 19 % response rate, a median of 34 weeks and 1-year survival rate of 45%. The activity of paclitaxel is not well defined and deserves more investigations. The efficacy of vinorelbine and irinotecan has been disappointed. More and larger randomized studies comparing chemotherapy with this drugs with best supportive care and carefully analysis of quality of life and cost-effectiveness will be needed to clarified the role of chemotherapy in NSCLC.

Key-words: Non-small cell lung cancer; Chemotherapy

O carcinoma do pulmão não pequenas células representa 75 - 80% de todos os tipos de neoplasias do pulmão. A maioria dos pacientes com CPNPC, no

momento do diagnóstico, encontra-se nas fases avançadas da doença e sua sobrevida em 5 anos não ultrapassa os 12% (1,2).

De acordo com o novo estadiamento, os pacientes no estágio IA, IB, IIA e IIB são os candidatos ideais para o tratamento cirúrgico, mas infelizmente representam somente 20% dos casos de CPNPC. A sobrevida em 5 anos, nesse grupo de pacientes quando operados, varia entre 50-80 % (3-6). Aproximadamente 40% dos pacientes com CPNPC, no momento do diagnóstico, estão incluídos nos estágios IIIA-B, com doença localmente extensa mas sem evidência clara de metástases à distância. A cirurgia tem papel distinto nesses dois grupos de pacientes. Os pacientes portadores de tumores no estágio IIIA possuem doença potencialmente ressecável, entretanto os índices de recorrência são elevados e a sobrevida em 5 anos é modesta: 10-30% (7). Os pacientes no estágio IIIB são considerados irresssecáveis.

O tratamento dos pacientes portadores de CPNPC no estágio III inclui a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia e as diversas combinações entre essas modalidades terapêuticas (8). Os doentes no estágio IV são inoperáveis por possuírem metástases à distância. A quimioterapia paliativa, quando indicada, continua sendo o melhor tratamento para os pacientes nos estágios IIIB e IV; possui uma relação custo-benefício positiva e comprovadamente melhora a qualidade de vida (9,11).

No período compreendido entre 1970 e 1980, as drogas antineoplásicas, com índice de resposta de pelo menos 15% quando utilizadas isoladamente, eram a cisplatina, a carboplatina, a ifosfamida, a vinblastina, o etoposídeo e a mitomicina (1,12,13). A associação dessas drogas com a cisplatina elevou o índice de resposta para 30% e aumentou o índice de sobrevida em 1 ano em aproximadamente 12% (14).

Recentemente, vários novos agentes quimioterápicos, incluindo o paclitaxel, o docetaxel, a gemcitabina, o irinotecan e a vinorelbina, demonstraram índices de resposta em torno de 20-30% (1,12,13). Quando essas novas drogas foram associadas a cisplatina, o índice de resposta aumentou para 30-40%, a sobrevi-

da mediana foi acrescida em 8-10 meses e o índice de sobrevida em 1 ano foi de 35% (13). Estudos randomizados comparando as novas drogas aos esquemas padronizados até então (vindesina/cisplatina, etoposide/cisplatina, mitomicina/vinblastina/cisplatina, e mitomicina/ifosfamida/cisplatina) deixaram evidentes a significativa melhora no índice de resposta, na sobrevida e na sobrevida em 1 ano (13,15,16,17). Baseado no resultados desses estudos, o esquema paclitaxel/cisplatina foi o escolhido como o novo esquema de referência para os estudos em CPNPC (18).

Em seguida faremos um breve resumo de cada uma das novas drogas citadas.

1. VINORELBINE

O vinorelbine é um derivado semi-sintético da vinca rosea, a *Madagascar periwinkle*, que inibe a mitose celular actuando ao nível dos microtúbulos. Estudos de Pronzato e col., Rinaldi e col., Santoro e col., Barr e col. e de Gian e col. mostraram resultados pouco animadores no que diz respeito ao índice de resposta e de modificação na sobrevida mediana e com toxicidade nível 3-4. Por isso, a utilidade do vinorelbine no tratamento dos pacientes com CPNPC, no momento, permanece questionável (19,20,21,22,23).

2. PACLITAXEL

O paclitaxel é uma droga natural isolada, inicialmente da casca do teixo do Pacífico, o *Taxus brevifolia*, e agora produzida através de um processo semi-sintético. Ela tem um novo mecanismo de ação através do qual, ao contrário dos outros agentes anti-mitóticos, promove a deposição da tubulina nos microtúbulos e os tornam resistentes ao processo de despolimerização que ocorre na mitose.

Vários trabalhos utilizando o paclitaxel isoladamente ou em combinação com outras drogas mostraram resultados positivos (24,25,26,27). Estes trabalhos

utilizaram o paclitaxel com doses diversas bem como associações com diferentes drogas em diferentes doses e talvez por causa disso, alguns deles tenham apresentado resultados conflitantes. Apesar disso, demonstrou-se nestes trabalhos, índices de reposta objectivos e toxicidade aceitável, tornando claro que o paclitaxel é uma droga eficaz no tratamento dos pacientes com CPNPC. Entretanto novos estudos – padronizando-se a dose mais eficaz e qual a melhor associação – são necessários com o objectivo de clarificar o papel do paclitaxel no tratamento do CPNPC.

3. DOCETAXEL

O docetaxel é um produto semi-sintético derivado do teixo europeu, o *Taxus baccata*, e que tem o mesmo mecanismo de acção e actividade similar ao paclitaxel. Trabalhos de Fossella e col (28,29,30), Bums e col. (31), Fossella e col. (32) e Shepherd e col. (33), utilizando o docetaxel, demonstraram melhoria nos índices de resposta, de sobrevida em 1 ano, na sobrevida mediana e na qualidade de vida, com pequena toxicidade. Estes resultados sugerem que o docetaxel tem lugar dentre o armamentário quimioterápico utilizado no tratamento do CPNPC.

4. GEMCITABINA

A gemcitabine é uma nova droga estruturalmente semelhante a citosina arabinoside. Ela inibe a síntese do ADN e também induz a apoptose. Diversos trabalhos utilizando essa nova droga mostraram índices de resposta objectiva que variaram de 7-20%; sobrevida mediana que oscilou entre 22 e 47 semanas e índice de sobrevida em 1 ano de 37-45% (34,35,36,37,38). São resultados promissores que demonstram a possível utilidade da gemcitabina no tratamento dos pacientes portadores de CPNPC.

5. IRINOTECAN

O irinotecan é um derivado semi-sintético da camptotecina (um alcalóide derivado da *Camptotheca acuminata*) com potente capacidade de inibir a topoisomerase 2, enzima que desempenha papel fundamental na replicação e transcrição do ADN. Poucos trabalhos avaliaram a eficácia dessa droga no tratamento dos pacientes com CPNPC e com resultados conflitantes (39,40,41). Portanto maiores estudos são necessários para melhor definir o papel do irinotecan no tratamento do CPNPC.

DISCUSSÃO

O câncer do pulmão continua sendo um grave problema de saúde pública em todo o mundo. A mortalidade secundária a neoplasia do pulmão é maior que a mortalidade dos tumores do colo e do recto, da mama e da próstata, somados (42). O carcinoma do pulmão não pequenas células é o responsável por 70-80% de todos os casos de câncer do pulmão e, no momento do diagnóstico, 70% deles estão nos estádios III-IV (43).

Após um período de descrença, a quimioterapia tornou-se o tratamento padrão para os pacientes com CPNPC com doença localmente avançada ou metastática. Isto se deve principalmente a: 1) evidência substancial na literatura de que a quimioterapia foi capaz de melhorar a sobrevida dos pacientes (8-10 semanas e sobrevida em 1 ano 10%) (44,45,46,47); 2) evidência comprovada de melhoria na qualidade de vida (11,48); 3) melhora na sintomatologia (9,10) e 4) evidência de que a quimioterapia pode realmente reduzir o custo do

tratamento, com o paciente necessitando de menos internação e menos radioterapia (49,50).

O advento de novos agentes quimioterápicos e sua associação com a cisplatina deu início a uma nova era no tratamento do CPNPC avançado. Com os novos esquemas de associação de drogas conseguiu-se índices de resposta em torno de 30-40%, com um acréscimo na sobrevida mediana de 8-10 meses e um índice de sobrevida em 1 ano de aproximadamente 35%. Outro aspecto a ser considerado diz respeito a expectativa dos pacientes com os resultados de seu tratamento.

Alguns trabalhos demonstraram que muitos pacientes aceitam ser submetidos a tratamento quimioterápico com moderada toxicidade apesar da possível pequena melhora na sobrevida (51,52,53).

O problema é se alcançar o perfeito equilíbrio entre o possível benefício em termos de prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida e a toxicidade às drogas.

Melhorias, sem dúvidas, virão com a melhor compreensão da biologia celular e molecular do câncer do pulmão bem como com o surgimento de novos agentes e suas combinações com outras formas de tratamento – terapia genética, uso dos anticorpos monoclonais.

E finalizando gostaríamos de lembrar que o câncer do pulmão talvez seja a única neoplasia com uma relação causa – efeito bem estabelecida. Noventa por cento dos pacientes com câncer do pulmão são fumantes. Portanto, sem nenhuma dúvida, também no câncer do pulmão a prevenção é o melhor tratamento e portanto a nossa luta deve ter como objectivo o banimento do tabaco em todo o mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. IHDE DC. Chemotherapy in lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1434-1441.
2. SQUIRES TS, TONG T. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 43: 7-26.
3. MOUNTAIN CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1711.
4. KAYSER K, BULZEBRUCK H, PROBST G et al. Retrospective and prospective tumor staging evaluating prognostic factors in operated bronchus carcinoma patients. *Cancer* 1987; 59: 355-361.
5. ROSSING TH, ROSSING RG. Survival in lung cancer: an analysis of the effects of age, sex, resectability, and histopathology type. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 771-777.
6. MARTINI N, BAINS MS, BURT ME et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 120-129.
7. MASTERS VA, VOKES EE. Should non-small cell carcinoma of the lung be treated with chemotherapy? Pro: chemotherapy is for non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1285-1287.
8. BELANI CP. Multimodality management of regionally advanced non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 302-314.
9. ANDERSON H, LUND B, BACH F et al. Single-agent activity of weekly gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1821-1826.
10. ELLIS PA, SMITH IE, HARDY JR et al. symptom relief with MVP chemotherapy in advanced non-smallcell lung cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 366-370.
11. THONGPRASERT S, SANGUANMITRA P, JUTHAPAN W et al. Relationship between quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer: best supportive care (BSC) versus BSC plus chemotherapy. *Lung Cancer* 1999; 24 (1): 17-24.
12. BUNN PA. The treatment of non-small cell lung cancer: current perspectives and controversies, future directions. *Semin Oncol* 1994; 21 (suppl. 6): 49-59.
13. WEBB A, O'BRIEN M. Where to go with new expensive treatment in NSCLC. *Br J Cancer* 1998; 78 (2): 159-162.
14. CRINO L, CLERICI M, FIGOLI F. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer: a comparison of three active regimes. *Ann Oncol* 1995; 6: 347-353.
15. LE CHEVALIER T, BRISGAND D, DOUILLARD J-Y et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced NSCLC: results of European Multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-367.
16. CARDENAL F, PAZ LOPEZ-CABRERIOZO M. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-18.
17. CRINO L, CONTE PF, DE MARINIS F. A randomized trial of gemcitabine cisplatin (GC) versus mitomycin, ifosfamide and cisplatin (MIC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multi-centre phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 455A.
18. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized phase III trial in metastatic non-small cell lung cancer, ECOG Meeting Agenda 1996; P, 482.
19. PRONZATO P, LANDUCCI M, VAIRA F. Failure of vinorelbine to produce responses in pre-treated non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 1994; 14: 1413-1416.
20. RINALDI M, DELLA GIULIA M, VENTURO I. Vinorelbine as single agent in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 360A.
21. SANTORO A, MAIORINO L, SANTORO M. Second-line with vinorelbine in the weekly monochemotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 (130): 1.
22. BARR F, CLINTHOM HMD, BENDEL S et al. A phase II study of gemcitabine and vinorelbine salvage chemotherapy for taxane resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 496A.
23. GIAN V, HAINSWORTH JD, BURRIS HA et al. Combination gemcitabine and vinorelbine in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a phase II study of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 505A.
24. JOHNSON DH, PAUL DM, HANDE KR et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-2060.
25. PIRKER R, KRAJNIG G, ZOCHBAUER S. Paclitaxel/ cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 833-835.
26. BELANI CP, AISNER J, HIPONIA D. Paclitaxel and carboplatin with and without filgrastim support in patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl 9): 7-9.
27. BUNN PA, KELLY K. A phase I study of carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: a University of Colorado Center study. *Semin Oncol* 1995; 22 (suppl. 9): 2-6.
28. FOSSELLA FV, LEE JS, SHIN DM. Phase II study of docetaxel for advanced or metastatic platinum refractory non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 645-651.

29. FOSSELLA FV. Single agent docetaxel in patients with refractory non-small cell lung cancer. *Oncology* 1997; 7: 11-15.
30. FOSSELLA FV, LEE JS, BERILE J. Summary of phase II data of docetaxel, an active agent in the first line and second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 22-29.
31. BURRIS H, ECKHARDT J, FIELDS S. Phase II trials of taxotere in patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 35A.
32. FOSSELLA FV, DEVORE R, KERR R et al. Phase III trial of docetaxel 100 or 74 mg/m² versus vinorelbine/fluorouracil for non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 460A.
33. SHEPHERD FA, GRALLA R, RAMIAU R et al. Randomized study of taxotere versus best supportive care in non-small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999; 35 (suppl 4): S247.
34. CRINO L, MOSCONI AM, SCAGLIOTTI GV et al. Gemcitabine as second-line treatment for relapsing or refractory advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Semin Oncol* 1998; 25 (suppl 9): 23-26.
35. ROSSI A, PERRONE F, BARLETTA E et al. Activity of gemcitabine in cisplatin-pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 484a.
36. BAAS P, CODRINGTON H, MULLER M et al. Second line gemcitabine therapy in non-small cell lung cancer stage IIIB and IV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 495A.
37. REDDY GR, GANDARA DR, EDELMAN MJ et al. Gemcitabine in platinum treated non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 512A.
38. ANDROULAKIS N, KOUROUSSIS C, KAKOLYRIS S et al. Salvage treatment with paclitaxel and gemcitabine for patients with non-small cell lung cancer after cisplatin or docetaxel based chemotherapy: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 1999; 9 (10): 1127-1130.
39. NEGORO S, FUKUOKA M, NIITANI H. A phase II study of CPT-11, a camptothecin derivative, in patients with primary lung cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18: 1013-1019.
40. NAKAI H, FUKUOKA M, FURUSE K. An early phase II study of CPT-11 for primary lung cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1991; 18: 607-612.
41. NAKANISHI Y, TAKAYAMA K, TAKANO K et al. Second-line chemotherapy with weekly cisplatin and irinotecan in patients with refractory lung cancer. *Am J Clin Oncol* 1999; 22 (4): 399-402.
42. PARKER SL, TONG T, BOLDEN S. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1996; 65: 5-27.
43. IHDE D, MINNA JD. Non-small cell lung cancer. I. Biology, diagnosis, and staging. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 61-104.
44. GRILLI R, OXMAN AD, JULIAN JA. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1866-1872.
45. SOUQUET PJ, CHAUVIN F, BOISSEL JP et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* 1993; 342: 19-21.
46. MARINO P, PAMPALLONA S, PREATONI A et al. Chemotherapy versus supportive best care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* 1994; 106: 861-865.
47. ALBERTI W, ANDERSON G, BARTOLUCCI A et al. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
48. BILLINGHAM LJ, CULLEN MH, WOODS J. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in non-small cell lung cancer: results of a randomized trial evaluation palliation and quality of life. *Lung Cancer* 1997; 18 (suppl 1): 9.
49. RAPPE E, PATER JL, WILLAN A et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1988; 6: 633-641.
50. JAAKKIMAIEN L, GOODWIN PJ, PATER J et al. Counting the cost of chemotherapy in a National Cancer Institute of Canada randomized trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1301-1309.
51. BUCCHERI G, VOLA F, FERRIGNO D. Aspects of quality of life in patients with lung cancer: a three observer evaluation study. *Int J Oncol* 1993; 2: 537-544.
52. SLEVIN ML, STUBBS L, PLANT HJ. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer and those of doctors, nurses, and general public. *Br Med J* 1990; 300: 1458-1460.
53. FALLER H, LANG H, SCHILLING S. Emotional distress and hope in lung cancer patients, as perceived by patients, relatives, physicians, nurse and interviewers. *Psycho Oncol* 1995; 4: 21-31.